

200500666A

**厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業**

**有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的
診断に関する費用対効果分析等）に関する研究**

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 坂谷 光則

平成18（2006）年3月

目 次

I. 総括研究報告			
有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究	坂谷光則	-----	1
II. 分担研究報告			
1. 小児結核患者数の減少とBCG接種政策転換時の課題	高松 勇	-----	24
2. 有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究」 BCG接種の現状と費用対効果の分析	矢野郁也	-----	36
3. 有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究	小倉 剛	-----	39
4. 有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究	倉島篤行	-----	41
5. 結核菌症の病態解明と樹状細胞を用いた細胞遺伝子治療の開発に関する研究	原 寿郎	-----	45
6. ツベルクリン反応に代わる結核菌感染特異的診断の開発に関する研究	螺良英郎	-----	48
7. 研究協力者研究報告書		-----	52
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		-----	84

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
総括研究報告書

有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究

主任研究者
坂谷光則 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 院長

研究要旨

- [1] ハイリスク集団・デインジャーグループである当院の職員 260 名について QFT を用いた結核診断とツ反による結核診断を比較した。医師・看護師・検査技師の QFT 陽性率は 12%、事務・薬剤師の陽性率 0%であり、ツ反による診断では強反応、強陽性（水疱）を示した結核感染 57%であった。ツ反による診断と比較し QFT が結核の感染を正確に反映している結果を得た。すなわち結核感染特異性の面及び INH 予防投与による費用や副作用の費用等を考えると費用対効果において QFT の方がツ反より優れていることが示された。（坂谷・鈴木・露口）
- [2] ハイリスク集団の老人ホームの結核患者の接触者及び従業員 56 名に QFT を行った。QFT 診断法は従来のツ反による感染陽性より少なく、QFT の有用性を明らかにした。すなわち、この事例では結核感染危険度指数は小さく、接触者におけるツベルクリン反応発赤径の分布は二峰性を示さなかったためツベルクリン反応による感染者の推定は困難であったが、QFT-2G を用いた検討では適切に予防内服適応者を決定することができたと考えられ、QFT-2G の有用性が示唆された。さらにデインジャーグループの塾の先生が結核発症し、この結核接触者の小学生・中学生 74 名に QFT 検査実施中。
- [3] 日雇い労働者（警備会社）41 名や多くの老人ホームで QFT を 18 年 1 月に施行した。さらに、老人ホーム 23 名、IT 関連労働者 37 名、精肉加工業 60 名に QFT を施行した。
- [4] 大阪府下 10 市において(1)保健所を介した定期健診で乳幼児は、BCG 接種 1 日 200 人当たり 63 万円の費用。(2)個人で健康診断や BCG 接種を行うと BCG ワクチン接種 1 人当たり 5 千円の費用。(3)ツ反をせず、BCG ワクチン接種のみを行うと（保健所を介した場合）半日で 100 人あたり 35 万円となる費用対効果を計算した。(1)群と(3)群の差すなわち 1 日、半日出動体制における費用差は認められなかった。（小倉・坂谷・矢野）
- [5] BCG において費用対効果の数学解析：
(a) 仮定として BCG の予防効果を 50%、効果持続期間を①15 年と②10 年、感染危険率を 0.06% から年 4% 減少として 0 歳接種での予防効果を推定し、乳幼児に BCG 接種を全くしないと仮定すると、発生患者数は①で 189 名、②で 156 名と計算された。

BCG接種費用3千円/人、BCG接種カバー率を80%とした場合総費用約27億円となる。患者発生予防費用は①で1400万円②で1700万円/人と推定。

(b) すなわち疫学数理モデル分析によりBCG接種効果および小児結核患者発生数の推定を行い、BCG接種による1人あたりの患者発生予防費用の推定を行った。結果はBCG接種による結核発病予防効果は効果持続期間が15年の仮定の場合に35%と推定され、さらにBCGを接種行わなかったとした場合の発生患者数の推定結果からBCG接種による発病予防患者数を推定した結果、1人あたりの患者発生予防費用は1400万円と推定された。(内山)

[6] 抗リウマチ治療薬(抗TNF- α 抗体)はヒトの結核発症を増加させる。一方、抗IL-6レセプター抗体を用いた抗リウマチ治療薬は結核感染をほとんど悪化させないことを明らかにした。(坂谷)

[7] 正確な判断が困難であった結核性肋膜炎において胸水中単核細胞の産生するIFN- γ を測定し、高い確率で陽性診断を得ることを発見。費用に対する効果UPとなることを示した。(倉島)

[8] 小児の結核診断におけるQFTの有用性(費用対効果)の解析を少数ながら行いつつある。家族健診・学校健診で症例を増やし、小児のQFTのカットオフ値の検討。(高松・原・宮野前)(図1)

図1. 1年間の研究成果の概要図等

1. 新しい結核感染特異的診断法 Quantiferon (QFT)とツ反の費用対効果解析。

結核感染ハイリスク集団・デインジャーグループ

(1) 病院職員260名にQFT。医師・看護師・検査技師はQFT陽性率12%。事務・薬剤師QFT陽性率0%
ツ反は全群で57%陽性。

↓
QFTの方が結核の感染を正確に反映。

↓
結核感染特異性、INH予防投与による副作用の効果を考えると

↓
費用対効果QFTの方がツ反より優れている。

- (2) 老人ホーム
結核患者接触者及び従業員約100名
(3) 零細企業従業員
(4) 診断困難な結核性肋膜炎においてQFT診断は費用対効果UP。

2. BCG接種と費用対効果

① 16年度に実施した大阪府下10市のツ反・BCG接種は、自治体により半日出動か1日出動体制かでおこなわれ、夫々費用・時間が異なったが、いずれの体制でも1回出勤あたりの実施数には大きな差がなく、BCG接種1件あたりの費用にも大差がなかった。このことから実施体制の効率化により費用を節減しようと考えられた。

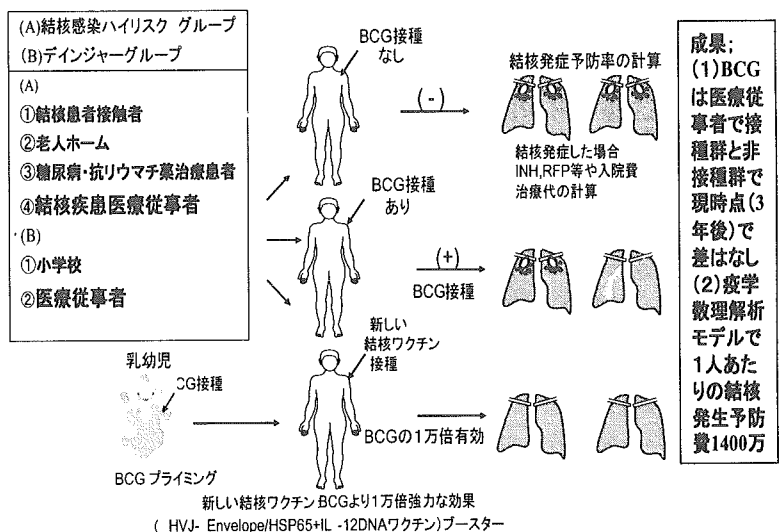
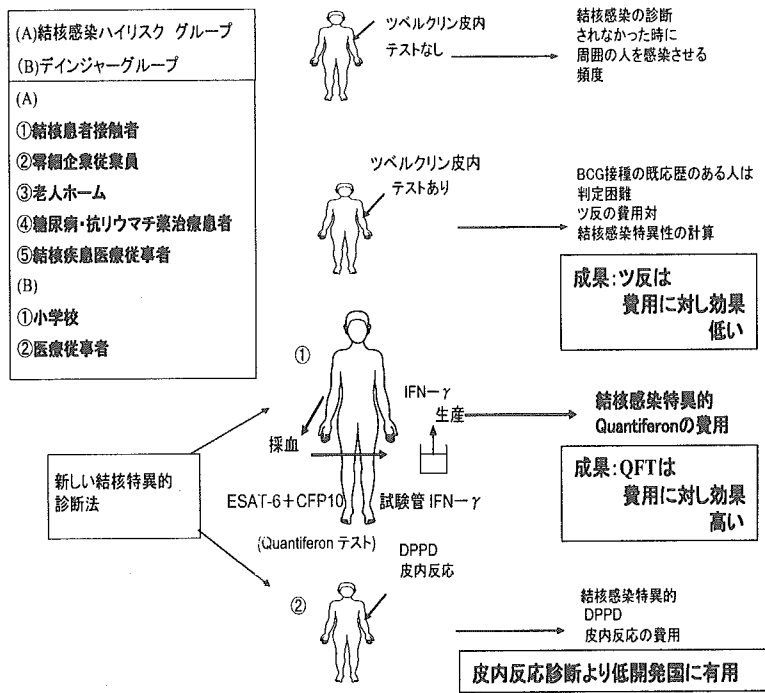
② BCGは医療従事者で接種群と非接種群で現時点(3年後)で差はない。

3. BCGにおいて費用対効果の数学的モデルを作製。

BCG接種による発病予防患者数を推定。一人あたりの結核患者発生予防費用は1400万円と推定。

4. 抗リウマチ治療薬(抗TNF-α抗体)はヒトの結核発症を増加させる。一方、抗IL-6レセプター抗体を用いた抗リウマチ治療薬は結核感染をほとんど悪化させないことを明らかにした。

有用な結核対策(BCG及び結核特異的診断に関する費用対効果分析等)に関する研究



分担研究者

高松勇
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
医長

矢野郁也
日本BCG研究所
中央研究所
所長

小倉剛
(財)結核予防会大阪府支部
支部長
[(財)結核予防会大阪病院]
[院長]

倉島篤行
国立病院機構東京病院
臨床研究部
部長
原寿郎
九州大学大学院医学研究院
成長発達医学(小児科学)
教授

螺良英郎
(財)大阪結核研究会
理事長
[(財)結核予防会大阪府支部]
[顧問]

A. 研究目的

〔I〕研究の意義

- (1) 本邦では結核予防法改正により平成16年度よりツベルクリン反応(ツ反)等の健診やBCGワクチン接種の回数や投与時期が大幅に変更となった。しかしながら、(A)結核発症ハイリスク集団〔①結核患者接触者、②零細企業従業員、③外国移民、④ホームレス・刑務所、⑤HIV感染者、⑥老人ホーム、⑦精神病院入院者、⑧糖尿病・癌・腎不全(人工透析)・じん肺・胃切除者・副腎皮質ホルモン・抗リウマチ薬治療患者、⑨結核疾患医療従事者〕及び(B)デインジャーグループ〔発病すると他に影響を及ぼしやすい職種(教職員、医療関係者など)〕の結核対策が早急に望まれている。
- (2) すなわち選択的な定期健診・BCG接種を強化することが望まれている。
- (3) ハイリスク集団及びデインジャーグル

ープにおける定期健診及びBCGワクチンの費用対効果は不明である。

- (4) ツベルクリン反応に代わる結核感染特異的診断法 Quantiferon(QFT)の費用対効果は不明である。
- (5) ツベルクリン反応はBCG接種者に陽性となり、結核感染特異性に乏しい。
- (6) BCG直接接種法の費用対効果を実証的に検証し、実施面にフィードバックすることが重要。

〔II〕研究の目的、期待される成果

- (1) ハイリスク集団及びデインジャーグループにおける定期健診及びBCGの費用対効果の解明を目的。
- (2) BCG接種集団の背景因子(既感染率、発病率の一般母集団に対するリスク比、未感染者への感染のリスク、治療成績)を考慮した疫学分析数学モデルの確立を目的。

- (3) BCGの成人結核予防有効性のエビデンスに基づく研究をハイリスク集団にも適用拡大する成果が期待される。
- (4) 定期健診（ツ反）の代替策として、新しい結核感染特異的診断法 Quantiferon (QFT)の開発と費用対効果を解析することを目的。
- (5) BCGより強力な新しい結核予防ワクチンを開発し費用対効果を解析する。
- (6) 国立病院機構呼吸器ネットワーク54施設（本邦結核の5割診療）及び結核予防会大阪府支部により行われ大きな成果が期待。
- (7) BCG接種の実施体制への提言と費用対効果を目的。
- (8) ツベルクリン反応に代わる新しい皮肉診断法D P P Dの費用対効果。
- (9) 新しい結核ワクチン開発とその費用対効果。

〔Ⅲ〕研究目標（具体的）

- (1) 小児結核の減少とBCG接種：わが国に先行してBCG接種政策の転換を図って来た北欧の国（Sweden, Finland）の経験を分析し、今後の課題を整理する。
- (2) 近年BCGには存在せず結核菌に特異的な抗原であるESAT-6とCFP-10が遺伝子工学的手法で開発された。試験管内でリンパ球をこの2抗原で刺激し産生されるインターフェロン γ （IFN）量から、結核菌特異的な細胞性免疫の有無を判定する検査キットであるQuantiferon TB第二世代(QFT2G)が開発され、その有用性が内外で報告されている。結核菌特異的な細胞性免疫の存在は間接的に結核感染を示してい

るので、同キットを用いて結核の診断や集団感染事例での感染者の選定が可能になる。そこで結核病棟を多数もつ旧療養所である当院職員の結核感染がQFT2Gを用いて正確に判定できるのかツベルクリン反応と比較検討することを計画した。

- (3) 過去80年以上にわたって用いられてきたBCGワクチンは、結核の減少と共に我が国では接種制度についても見直しが行われ原則集団接種から原則個別接種へと制度が改正された。これに伴う効果発現について今後調査をすすめるために、まず本年度はBCG接種自治体調査を行い集計結果をまとめる。
- (4) 平成17年4月の結核予防法改正により日本の結核対策の見直しが進められており、ここにBCG接種計画の改定も含まれている。新しい接種計画の正しい評価とさらに積極的な接種計画としてハイリスクおよびデインジャー集団への接種対象拡大のためにもBCG接種の全体的効果の推定とその結果に基づいた費用対効果分析が求められる。本報告では近年において疫学、保健政策決定の多くの場面で用いられている数学モデルによる研究方法論によってこれらの課題の解決を図ることを目的とする。
- (5) BCG接種の費用対効果は、現実に行われているBCG接種事業に基づいて検証することが重要である。そこで、従来から当支部が担当してきた大阪府下10市のBCG集団接種に要した費用について、BCG直接接種前・後での増減及び各市間の差をしらべるこ

とした。

Folkhaisoinstitutet, National Public Health Institute

B. 研究方法

1. Swedenにおける1975年のBCG Mass Vaccination中止時の経験に関する検討：Victoria Romanus 氏
(. Department of Epidemiology Swedish Institute for Infectious Disease Control) が著書である以下の2文献を対象として研究した。1. The impact of BCG vaccination on mycobacterial disease among children born in Sweden 1969-1993. SMITTSKYDDSINSTITUTET Stockholm 1995 2. BCG vaccination and tuberculosis in Sweden. Experience during a 24 year period, after stopping general BCG vaccination of newborns in 1975. B C G meeting in Helsinki, November 30, 1999.
2. inlandにおける1990年のBCG再接種廃止、2005年BCG初回接種変更時の議論に関する検討：Dr. Marianna Tala-Heikkila,氏 (Dept. of Pediatrics, Turku University Central Hospital) が著者である以下の2文献を対象として研究した。1. Bacillus Calmette-Guerin Revaccination Questionable with Low Tuberculosis Incidence. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 157:1324-1327, 1998. 2. Evaluation of The Finnish Newborn BCG Vaccination Programme. National Public Health Insitution publications. Kansanterveyslaitos,
3. 平成17年度第1回調査では、調査自治体数489(内平成16年11月現在で集団接種自治体372、個別接種117)。調査自治体選択基準は出生数400人以上または各都道府県内で出生数の多い順番で約70%までのシェアに該当するもの。調査自治体出生人口875419人(平成4年度出生数)。調査期間平成17年4月～5月。平成17年度第2回調査では、調査自治体数301(平成17年4月現在で年間出生数400人以上または各都道府県内で出生数の多い順番で約70%までのシェアに該当するもの、但し、平成17年4月調査で17年度個別接種を実施している187自治体を除く)。今回調査の出生人口592377人(平成14年度総出生数1153812人)、調査期間平成17年9月～12月。
4. B C G接種全体効果の推定のためのモデル構築を行った。モデルの基本は内村・森(1)のモデルをもとにBCG接種効果のモデル反映の改良を行った。このモデルはBCG効果発現機序を考慮したもので、BCGによる獲得免疫は初感染巣の成立に干渉し不十分な病巣しか形成させずこのため初期結核への進展の防止および将来の内因性再燃のリスク減少をもたらすとの考えをモデル化したものである。このBCGモデルを組み込む形で、BCG接種による結核疫学への効果を推定するため感染伝播モデルと呼ばれる疫学数理モデルを

構築した。このモデルは結核未感染群から結核菌の感染伝播を模擬する形で感染者群および発病者群、さらにそれぞれにBCG接種による発病予防効果を仮定した群を置き、各群間の遷移係数をパラメータとして連立微分方程式を解くことにより各群に属する人数を推定するものである。実際には数式的解法は困難であり専用ソフトウェア等を用いて数値的解法を行う。分析は出生コホートを基本とし30年間での患者発生数を推定し分析を行った。モデルに用いた主な仮定は以下のものである。感染危険率は出生時0.06%とし以降年4%ずつの減少とした。また感染危険率は0から12歳まで一定、以後20歳まで上昇し20歳以後は2倍の値で一定とした。結核菌感染による発病率は感染から1年以内が最も高く年間20%とし以後2年目がその0.41、3年目が0.13、4年目が0.086、5年目以降は一定で0.013とした。BCGの発病予防効果は50%、持続期間は接種から15年とし接種率を80%とした。またBCG接種は出生時(3ヶ月から6ヶ月まで)とした。

5. 当院職員全員(約450名)に当計画を詳細に説明し、研究参加に同意した259名を対象とした。QFT2Gの測定はキットの説明書に従い実施した。ESAT-6、CFP-10のいずれかの抗原刺激でのIFN産生量が0.35以上を陽性、0.1未満を陰性、間を疑陽性とした。QFT2G採血後に通常通りにマントー法によるツベルクリン反応を実施した。判定も通常通り行い、発赤10mm以上を陽性、30mm以上を強反応、二重発

赤・水泡・壊死がある場合を強陽性と判定した。結核感染を判定するゴールドスタンダードが存在しないため、QFT2Gとツベルクリンの妥当性は以下の二つの視点から判断した。

6. ツベルクリン反応検査の判定後にBCG接種を行った平成16年度及びBCG直接接種を行った平成17年度について、4月~12月の9ヶ月間の費用と実績を調査、比較した。全てのデータは当支部に保管された個人を特定できないデータで、倫理、個人情報保護上全く問題がなかった。
6. 胸腔穿刺または胸腔鏡検査を施行し、確定診断が得られた胸水貯留患者37名について検討した。結核菌が同定された活動性結核性胸膜炎14名、非結核性胸水23名 方法、胸水細胞を、陰性、陽性コントロール、抗原(ESAT-6またはCFP-10)とともに胸水上清を用いて培養後、上清中のIFN- γ を測定した。
7. 神戸市の某特別養護老人ホームにおいて平成17年8月に入所者から結核患者が発生した。Gaffky2号で咳嗽持続期間は2ヶ月であった。この老人ホームの従業員で、元患者と接触がありかつ本研究に対し同意を得られた者に対し、平成17年11月にQFT-2G及びツ反検査を行い、同時に患者との接触状況、職歴、既往歴、BCG接種歴等につき問診を行った。

C. 研究結果

(1) ハイリスク集団・デインジャーグループである当院の職員260名についてQFTを用いた結核診断とツ反による結核診断を比較した。医師・看護師・検査技師のQFT陽性率は12%、事務・薬剤師の陽性率0%であり、ツ反による診断では強反応、強陽性（水疱）を示した結核感染57%であった。ツ反による診断と比較しQFTが結核の感染を正確に反映している結果を得た。すなわち結核感染特異性の面及びINH予防投与による費用や副作用の費用等を考えると費用対効果においてQFTの方がツ反より優れていることが示された。（坂谷・鈴木・露口）

(2) ハイリスク集団の老人ホームの結核患者の接触者及び従業員56名にQFTを行った。QFT診断法は従来のツ反による感染陽性より少なく、QFTの有用性を明らかにした。さらにデインジャーグループの塾の先生が結核発症し、この結核接触者の小学生・中学生74名にQFT検査実施中。

(3)日雇い労働者（警備会社）41名や多くの老人ホームでQFTを18年1月に施行中。

(4)大阪府下10市において(1)保健所を介した定期健診で乳幼児は、BCG接種1日200人当たり 63万円の費用。(2)個人で健康診断やBCG接種を行うとBCGワクチン接種 1人当たり5千円の費用。(3)ツ反をせず、BCGワクチン接種のみを行うと（保健所を介した場合）半日で100人あたり35万円となる費用対効果を計算した。(1)群と(3)群の差すなわち1日、半日出動体制における費用差は認められなかった。（小倉・坂谷・矢野）

(5)BCGにおいて費用対効果の数学解析：

(a) 仮定としてBCGの予防効果を50%、

効果持続期間を①15年と②10年、感染危険率を0.06%から年4%減少として0歳接種での予防効果を推定し、乳幼児にBCG接種を全くしないと仮定すると、発生患者数は①で189名、②で156名と計算された。BCG接種費用3千円/人、BCG接種カバー率を80%とした場合総費用約27億円となる。患者発生予防費用は①で1400万円②で1700万円/人と推定。

(b) すなわち疫学数理モデル分析によりBCG接種効果および小児結核患者発生数の推定を行い、BCG接種による1人あたりの患者発生予防費用の推定を行った。結果はBCG接種による結核発病予防効果は効果持続期間が15年の仮定の場合に

35%と推定され、さらにBCGを接種行わなかったとした場合の発生患者数の推定結果からBCG接種による発病予防患者数を推定した結果、1人あたりの患者発生予防費用は1400万円と推定された。（内山）

(6)抗リウマチ治療薬（抗TNF- α 抗体）はヒトの結核発症を増加させる。一方、抗IL-6レセプター抗体を用いた抗リウマチ治療薬は結核感染をほとんど悪化させないことを明らかにした。（坂谷）

(7)正確な判断が困難であった結核性肋膜炎において胸水中単核細胞の産生するIFN- γ を測定し、高い確率で陽性診断を得ることを発見。費用に対する効果UPとなることを示した。（倉島）

(8)小児の結核診断におけるQFTの有用性（費用対効果）の解析を少数ながら行いつつある。家族健診・学校健診で症例を増やし、小児のQFTのカットオフ値の検討。（高松・原・宮野前）

(9)この事例では結核感染危険度指数は小

さく、接触者におけるツベルクリン反応発赤径の分布は二峰性を示さなかったためツベルクリン反応による感染者の推定は困難であったが、QFT-2Gを用いた検討では適切に予防内服適応者を決定することができたと考えられ、QFT-2Gの有用性が示唆された。

具体的成果

1. 小児結核患者数の減少とBCG接種政策転換時の課題

< 1 > Swedenにおける1975年のBCG Mass Vaccination中止時の経験に関する検討: Victoria Romanus 氏 (. Department of Epidemiology Swedish Institute for Infectious Disease Control) :

Swedenは1975年に新生児のBCG集団接種を廃止しており、その後24年間の経験は総括的に検討されており、その概括が“BCG meeting in Helsinki, November 30, 1999.”に報告されている。その要約を以下に示した。

背景として、Swedenでは、1975年に新生児期の集団BCG接種を廃止しているが、その際の全結核罹患率は17.7（人口対10万人比）、結核感染危険率（ARI）が0.03%であった。2004年のわが国の結核罹患率23.3、結核感染危険率0.05（推定値）と比較して、Swedenの方が結核蔓延状況が改善された状況でBCG接種の中止をしていた。

1) 新発生患者の62%が外国生まれ（1998年）という疫学状況にある。ちなみに、1974年にはその比率は13%であったので、近年著しく増加してきている。しかし、順調に結核は減少しており、結核対策の成功を物語っている。

2) 小児結核は増加減少の波がある（1989年-1998年）が、罹患率は、両親がSweden人である本国人は1.8、外国人両親でSweden生まれは4.5、外国生まれは17.4であった。

3) 1975年以降のSwedenで生まれた

BCG未接種者のcohort分析では、5歳未満の累積罹患率は、Sweden本国人の両親から生まれた小児は1-4/100,000、外国人両親から生まれた小児は10倍高かった。そこからして、高蔓延国出身家族の乳児、学童というリスクグループでのBCG選択的接種の持続の必要性が確認された。

(*) Swedenでは、1975年にBCG集団接種を廃止すると、小児結核の罹患率が約10倍に増加した。そのため、1981年、

1983年にリスク群を設定し、その層に選択的接種を開始し徐々に接種率が増加し、リスク群での小児結核罹患率が改善し、全体の小児結核患者数が減少した。その際、本国人の両親から生まれた小児と外国人両親から生まれた小児を比較すると、上記の如く、本国人の両親から生まれた小児ではBCG接種廃止の影響はほとんど受けておらず、外国人両親から生まれた小児での増減が著しかった。BCG接種政策の変更時に重要なことは、リスク群におけるBCG接種率の動向であると言える。

4) 1975年-1998年の24年間に170例の小児結核患者が発生していたが、観察年当たりの平均cohort例では、罹患率0.6となった。また、Sweden本国人の両親から生まれた小児は75例で、外国人両親から生まれた小児は95例であった。

5) 粟粒結核や髄膜炎を発症した重症小児結核患者数は、患者予測数を越えない（7

年ごとに1-6例髄膜炎が出現)範囲であった。また、24年間に6例(死亡2例、後遺症1例、生後7週から6歳)の重篤な小児結核患者の発生が存在し、内訳はSweden本国人の両親から生まれた小児が2例、外国人両親から生まれた小児が4例であった。

6)副反応では、4例のBCGitisが存在し、基礎疾患として全例にSever Combined Immuno deficiency (SCID)を認めた。この結果から、免疫不全の診断前に慎重でない(熟考しない)接種による重篤な副反応の発生を避けるために、生後6カ月以降にリスクグループの接種を延期する決定が導かれた。

7)BCG接種を廃止すると、非結核性抗酸菌症(非定型抗酸菌症)によるリンパ節炎の増加が認められた。具体的には、5歳未満の累積罹患率は、26.8/100,000であった。内訳は、Swedenでは結核より頻度が高い疾患になってきている。すなわち、1992年まで20-40例/年、1993年-80例以上/年であった。2例が死亡(基礎に免疫不全)し、各々2歳児と9歳児であった。

8)BCG政策変更後の生じた問題点として以下の点が確認された。①疾患が稀になったための診断の遅れの危険があること、②結核性髄膜炎の診断の情報と教育が重要であること、③致命的結果を予防するために結核性髄膜炎を疑った症例では早期治療の必要性があり、その注意喚起が重要であること、④BCG既接種者の小児結核や診断は過剰評価になるか遅れるようで過不足が存在している。⑤接触者検診と情報が多くの場合適切ではない、⑥接触者検診前や通常の初回検診後に症状を呈した症例が存在していた、⑦感染暴露小児における診断

は遅れていた、⑧小児保健関係者やコンサルタント医は多くの場合結核感染暴露に気づいていないことがある、⑨小児が初回発見者である場合、接触者検診は感染源の探索に必ずしも適切ではないこと、⑩化学予防のcomplianceに問題があること、⑪感染源がINH耐性時の選択薬剤をどうするのか、等であった。

9)リスクグループの選択的接種に関しては、対象集団の接種率は当初6年間は不完全であったが、1998年に84%に上昇していた。予防接種技術の低下に対してTrainingが必要である。また、予防接種が勧告されるリスクグループでは、免疫不全疾患の頻度がより高かった。新生児接種時には、とりわけ接種前の個別の評価が必要である。それに関する接種適切月齢は何ヶ月が適切か? 相対的に多数の小児がBCG接種にも関わらず結核を発症することに関して、予防効果が無効なのか、接種前に感染暴露されるためなのか? 十分には解明されていない。

10)新生児への結核感染暴露は避けられねばならない。また、妊婦とその家族での結核への注意喚起が必要である。

総じて、1)将来のBCG接種政策の決定のためには、BCG未接種者cohort集団が成人に達するまでの結核発症の長期のフォローアップが必要である。2)国際的旅行とSweden人と外国人のpartnershipは、Sweden人の両親から生まれた人達にも、目の前で結核感染の危険を増加させるだろう。3)危険因子、感染様式、予防方法の解明のためには小児における非結核性抗酸菌症(非定型抗酸菌症)増加に関するさらなる疫学調査が必要である。

< 2 >Finlandにおける1990年のBCG再接種廃止、2005年BCG初回接種変更時の議論に関する検討：Dr. Marianna Tala-Heikkila,氏 (Dept. of Pediatrics, Turku University Central Hospital) :

Finlandは1990年、結核罹患率15.4、結核感染危険率0.02%でBCG再接種を廃止している。また、1999年に結核罹患率11.1、結核感染危険率0.01の時に、Evaluation of The Finnish Newborn BCG

Vaccination Programme.「フィンランドにおける新生児BCG接種計画の評価」の議論が開始されている。この文章は、

Finland政府が自国の近い将来におけるBCG接種政策のあり方を検討した報告書

(Evaluation of The Finnish Newborn BCG Vaccination Programme) で、これを国民に理解してもらい、また国際的にも参考となるようにと刊行されたもので、原典は英文を主体としフィンランド語の要約が添えられている。Finlandは他の北欧諸国(デンマーク、ノルウェー、スウェーデン)とともにBCG接種に積極的に取り組んできた伝統を持つ、またいち早く結核低蔓延を実現した国である。数年前に再接種を廃止し、残る初接種にどのように取り組むか、という課題に結核対策全体の中で総合的に検討した、ひじょうに意義のある文献であり、その内容、またアプローチともに日本にも参考になる点が多い。

1990年までは、11-13歳の学校の生徒にツベルクリン反応検査を行い、陰性者に対してはBCG再接種が行われていたが、政策が見直され、この定期的再接種は中止された。6年間の追跡の結果、BCGの再接種を受けなかったコホートでも、結核減少傾向

に変化はなかった。この経験からTalaらは、1990年に再接種を廃止したが、「結核低蔓延国では、BCG再接種の効果は小さいかゼロと思われ、BCG再接種は段階的に廃止されるべきである」と報告している

(Bacillus Calmette-Guerin Revaccination Questionable with Low Tuberculosis Incidence. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 157:1324-1327, 1998.)。

また、Talaらは、「フィンランドにおける新生児BCG接種計画の評価」-第5章「現行のBCG接種計画変更によるリスク」の中で以下のように報告している。<既知のリスクおよび予期されるリスク>として、小児結核の増加、環境中の抗酸菌症の増加、リスク集団の不適切な設定、接触者追跡調査の失敗、不適切な化学予防、小児結核の診断の過誤、<知られていない、予期しないリスク>として、第一に、高罹患率の地域からの長期滞在者を揚げ、「特に、医療の検査や治療目的でフィンランドへ来る患者には注意すべきである。最も注意を払うべきことは、結核のリスクの高い外国生まれの人や移民二世の、スクリーニング、健康診断、追跡調査である」としている。第二に、「人口についての因子は予期できないが、結核の高罹患地域から先進工業国へ労働力を求めて、移住の増加は続くであろう。これは一般住民に結核が広がるリスクが増えることを意味している」と報告している。

さらに、第10章「要旨」では、この報告の役割は、Finlandにおける現行の新生児

BCG接種計画および可能な代替制度を評価することであった。したがって集団

BCG接種がわが国において中止され、特定のハイリスク群に対する選択的BCG接種計画に置き換えられることを前提に主に検討した。BCG接種を中止した場合の結果についても考慮した。現在、Finlandの結核罹患率は人口10万対11で、塗抹陽性肺結核罹患率は人口10万対3.1である。小児結核患者数（0-14歳は90万人）は年間5例、人口10万対0.56で、非結核性抗酸菌症も5例である。15年間追跡の15の生年コホート（各コホート6万人）において、現在の制度では、結核40例、非結核性抗酸菌症40例が、最小限発生すると推定されている。BCG接種を完全に中止した場合は、これらは結核202例、非結核性抗酸菌症269例となるであろう。これらの数は両極端を示しており、選択的BCG接種戦略をとった場合、患者数は両者の間と予測される。選択的BCG接種をハイリスク群に行って発生数を減らすことができるかどうかは、小児層におけるハイリスク群を特定し、それらを標的とすることができるかどうかにかかっている。ハイリスク群の結核リスクが2倍であれば、BCG接種がないときに比べて発生数が少し減る程度である。結核は172例、非結核性抗酸菌症は245例と見積もられる。しかし、リスクが50倍あれば十分な減少効果があり、現在のBCG接種時の数に近くなる。結核65例、非結核性抗酸菌症245例と見積もられる。ハイリスク群を特定できれば、選択的BCG接種はFinlandの結核予防対策では費用対効果に優れているといえる。この計画は財源が少なくすみ、副反応も少なくなるメリットがあるが、非結核性抗酸菌症が増えるであろう。年々発見される少数の患者が選択的BCG接種を受

けるべきハイリスク群から発生しているのかどうかは今のところよくわかっていない。その結果、移行期間というものが必要で、その間に選択的BCG接種戦略に決定的な意義のあるこの面をモニターしておくべきである。これにより時間的に余裕を持って現在の計画の欠陥を改め、最終決定のための条件を整えることができる。

(*)は科研報告者・高松の解説

2. BCG接種における費用対効果 調査集計

第1回;

調査1：平成17年度から個別接種を実施しているか - 実施している187、していない302
出生数でみた調査1の集計 - 実施している32.3%、していない67.7%

調査2：個別化に関する来年度以降の考え - 平成18年度から実施予定38自治体、平成19年度から実施予定41自治体、平成20年度以降40自治体、個別化予定なし37.5%、183自治体

調査3：集団接種の実施頻度(実施自治体259の内) - 月1回未満8.5%、月1回32.8%、月2回28.6%、月3回以上30.1%

調査4：生後何ヶ月から実施したか(449自治体(集団個別)) - 生後3~6ヶ月未満75.5%、生後0~6ヶ月2.9%、0~6ヶ月未満を推奨21.6%

第2回;

調査1：個別接種の移行予定について

- 1)平成18年度より移行予定
39自治体(13.0%)、出生数
81012人(13.7%)
- 2)平成19年度より移行予定
45自治体(15.0%)、出生数
84266人(14.2%)
- 3)平成20年度より移行予定
91自治体(30.2%)、出生数
174489人(29.5%)
- 4)個別接種移行の考えなし
120自治体(39.9%)、出生数
247983人(41.9%)
- 5)平成17年度よりすでに移行
6自治体(2.0%)、出生数
4627人(0.8%)

調査2：集団用BCGワクチン2包装の

接種現場での使用状況(調査自治体301から平成17年すでに個別化へ移行していた6自治体を除く295自治体)

- 1)80mgのみ使用 - 102自治体(34.6%)
- 2)40mgのみ使用 - 10自治体(3.4%)
- 3)80mgを主に使用、40mgを調整用に使用 - 148自治体(50.2%)
- 4)40mgを主に使用、稀に80mgを使用 - 4自治体(1.4%)
- 5)80mgと40mgをほぼ半々使用 - 16自治体(5.4%)
- 6)未回答 - 15自治体(5.1%)

以上の結果、85%以上が80mgを使用して集団接種が行われて

おり、予防法改正後、集団接種の回数を増やしている自治体は多く見受けられるが、1回当たりの集団接種人数が減少しているも、BCG80mgの包装の使用が多く見られる。

調査3：結核予防法改正から半年経過した現時点での接種率の概況

- 1)法改正前と同程度の接種率キープしているだろう - 227自治体(75.4%)
- 2)法改正前より若干接種者が増えて接種率がupしている - 68自治体(22.6%)
- 3)法改正前より若干接種者が減って接種率がdownしている - 6自治体(2.0%)
- 4)法改正前より接種者が減って接種率がかなりdownしている - 0自治体(0%)

以上の結果、現時点では法改正前と比較して集団接種の接種率ダウンはほとんど見られない。法改正後の自治体の積極的な対応の効果が出ているものと思われる。

3. BCG健診における費用対効果

16年度集団接種は、5市(A～E)が1日出動体制で計43回出動し、8,187件のツベルクリン反応検査で7,816件接種した。1回出動当りの接種件数は180件、1件当りの費用は4,095円であった。5市(F～J)は半日出動体制で計24回出動し、ツベルクリン反応検査4,334件で4,331件接種した。1回出動当りの接種件数は176件、費用は3,172円であった。費用の点からは、半日出動体制が望ましいと思われた。

17年度集団接種は10市全てが半日出勤体制となり、計136回出勤し、1回出勤当り接種件数が82件、1件当りの費用は4,356円となり、16年度に比べると10市中9市で1件当り費用が著しく増加した。

4. 新しい結核診断法(QFT2G測定)の費用対効果 vs ツベルクリン反応の費用対効果

QFT2Gは12%が陽性（疑陽性も含めると21%）、一方ツベルクリン反応は、陽性96%、強反応（強陽性も含む）57%、強陽性34%であった。推定値に近いのはQFT2G陽性もしくは陽性+疑陽性であり、ツベルクリン反応は現在用いられているどの基準でも過剰に判断していると考えられた。年代ごとの推移を検討すると、QFT2G陽性率と疑陽性+陽性率ともに高齢になるほど上昇しているのに対して、ツベルクリン強陽性は30代で、強陽性+強反応は40代でそれぞれピークとなりその後低下している。結核治療や化学予防の有無との関係を図2に示す。QFT2Gの陽性率は有る群で無い群の3倍以上であったのに対してツベルクリン強陽性率は高々1.3倍であった。結核病棟をもつ病院での勤務年数5年未満と以上での比較を図3に呈示した。QFT2G陽性率が以上群で約2.5倍であったのに対して、ツベルクリン強陽性率にはほとんど差がなかった。職種ごとの検討では、QFT2G陽性者は医師・看護師・看護助手・検査技師に多く、事務職と薬剤師には皆無であった。一方ツベルクリン反応ではQFT2Gほど顕著な差を認めなかった。

5. 1) マーカーSNPsを用いた候補遺伝子の関連解析：

合計118個のマーカーSNPsの中で、IL-1 β 遺伝子の3個とIL-12R β 1 遺伝子(IL12RB1)の2個が結核と関連していた。陽性マーカーSNPs近傍のcoding SNPs (cSNPs)の検索の結果、IL12RB1の4つのnon-synonymous cSNPs (641A/G、1094T/C、1132 G/C、1573G/A)が関連解析の対象として残った。これらは連鎖不平衡にあり、前3者は結核の発症と有意に関連していた。また、これら4つのcSNPsのハプロタイプ解析では、ATGGハプロタイプが結核群で有意に低頻度であった。

2) マウスにおける細胞免疫療法モデルの作製ペプチド感作DC投与後6～9日目に各臓器でMHC class I aおよびI b拘束性抗原特異的CD8陽性T細胞数がともにピークとなった。以後、各臓器で抗原特異的CD8陽性T細胞は減少した。また、DC投与後6日目に結核菌を感染させたマウスでは、7日後に肺で、28日後には各臓器で、菌数が有意に減少した。またDC投与後60日目に感染させたマウスでは28日後より肺で菌数が有意に減少した。以上よりDCワクチン療法の有効性が示唆された。

6. 接種の全体的効果および費用対効果分析

出生コホートを100万人として分析を行うと、新生児BCG接種を中止した場合の30年間累積発生患者数は1,175人推定された。1年間10万人対罹患率に換算すると3.9である。これに出生時BCG接種による発病予防効果を推定すると30年間累積発生患者数は1,013人であった。1年間10万人対罹患率

に換算すると3.4である。すなわち80万人に対する出生時BCG接種により罹患率を0.5下げる結果と推定された。実数では161名の発病予防である。ここで費用対効果を考えるとBCG費用を1件あたり4,000円(集団接種ベース、坂谷班会議報告より)と仮定すると80万件で32億円、1名あたり予防に要する費用は1,982円と推定された。仮にBCG予防効果が80%であったとすると30年間累積発生患者数は913人、1年間10万人対罹患率に換算して3.0となり1名あたり予防に要する費用は1,222円である。ただしこの計算はBCG費用が集団接種ベースであり、今後個別接種割合が増加することを考慮すると(個別接種では1件あたりの費用が6,000円から1万円、坂谷班会議報告)さらにBCG接種総費用は増加し1件あたり予防に要する費用は非費用効果的な結果になると考えられる。次に特定なハイリスクグループへの選択的BCG接種効果の分析を行った。ここでのハイリスクグループとは他の一般集団に対して感染危険率が10倍であるようなグループとする(西欧諸国では高罹患率国からの移民の子供など)。仮にこのようなハイリスクグループが全出生コホート中の1割(10万人)存在したとし、一般集団へのBCG接種を中断しこの1割のハイリスク集団への選択的BCG接種を100%実施したとして上記モデルによる分析を行った。結果は、BCG接種を行わなかったときのハイリスク集団からの発生患者推定数は1,058名、選択的BCG接種を行った場合の発生患者推定数は862名となり推定予防患者数は196名と推定された。先の分析と同様に費用対効果を考えるとハイリスク集団10万人にたいするBCG接種費用は4億

円、患者1名を予防するのに要する費用は204万円にまで対費用効果的となる結果となった。

7. 結核性胸膜炎の診断とQ F T診断法

陰性コントロールに比べESAT-6、CFP-10刺激した場合のIFN- γ は、結核性胸膜炎群において有意に上昇していた($p=0.0018$)が、非結核性胸膜炎では有意な上昇は認めなかった($p=0.88$)。陰性コントロールのIFN- γ は、非結核性胸水群に比べ、結核性胸膜炎群において有意に高値を示した($p<0.0001$)。非結核性胸水の一部の症例において、陰性コントロールのIFN- γ は比較的高値を示した。このような症例では特異抗原で刺激した場合、IFN- γ は上昇しなかった。

8. 新しい皮肉反応D P P D (新しい結核特異的診断法)

ツ反に用いられるPPDは多種の蛋白を含む。これらのアミノ酸配列を解読し、結核感染患者のみにskin test陽性でBCG接種者には反応しない蛋白のアミノ酸配列とDNAをクローニングした。さらに、DPPDのヒト成人のskin testにおいて、結核感染特異性を証明した。すなわち、BCG接種者では、PPD(通常ツベルクリン反応)に対する反応は陽性であったのに対し、DPPDに対するskin testは陰性であった。結核患者ではPPD及びDPPDとも両者皮内反応陽性を示した。これの皮内反応を容易に解析する方法を解析中である。

9. 老人ホームとQ F T診断法

本研究に参加したのは56名で、男性8名、

女性48名であり、20代28名、30代10名、40代5名、50代12名、60代1名であった。ツ反の結果は発赤径0-9mm 9名、10-19mm 15名、20-29mm 15名、30-39mm 11名、40-49mm 2名、50-59mm 2名、60-69mm 1名であり、二峰性分布は示していなかった。QFT-2Gの結果は陽性3名、疑陽性1名、陰性51名、判定不能1名であった。判定不能の1名はステロイド服用中であり、ツ反も陰性であった。QFT2G陽性者3名のプロフィールは、それぞれ、1.30歳男性、ツ反発赤34mm、結核治療歴あり、2.28歳男性、ツ反発赤60mm、3.58歳女性、ツ反発赤54mm、結核病棟勤務歴あり、であった。この3名のうち、若年であること、今回の事例による結核感染が疑われたこと、より2.の28歳男性に対してイソニアジドによる化学予防を勧告し行った。

D. 考察

1. 現在、わが国の結核対策においては、大きな流れ—集団の一律的対応から個別的重点的対応への転換が議論されている。この際に、北欧のBCG政策であった、Swedenにおける1975年のBCG集団接種廃止—選択的接種への転換、Finlandにおける1990年の再接種廃止、2000-05年初回接種の見直しの移行期からいくつかの点が教訓として確認することが可能であった。

政策転換に際しては、ハイリスク群での結核発症リスクに対して十分な配慮をしなければならないこと。すなわち、結核が減少していけば、国民階層の中で結核発症のリスクは同じでなく、結核発症ハイリスク群と呼ばれるべき層が存在してくる。その層に対して十分な結核対策が、BCG政策

で言えばBCG接種率の維持が重要な課題になってくると言える。

また、BCG接種を減少、または中止していく際に、<既知のリスクおよび予期されるリスク>として、小児結核の増加、環境中の抗酸菌症の増加、リスク集団の不適切な設定、接触者追跡調査の失敗、不適切な化学予防、小児結核の診断の過誤に関して注意が必要である。さらに、<知られていない、予期しないリスク>として、高罹患率の地域からの長期滞在者、結核の高罹患地域から先進工業国へ労働力を求めて移住の増加を揚げており、十分配慮が必要である。

さらに、BCG政策の転換に当っては、小児結核を減少させる力になりうる政策的観点、(1)成人結核患者からの感染機会の減少(第一義的予防)、(2)迅速で徹底した接触者検診の実施—化学予防の徹底、(3)結核診断能力の向上(感染源不明の患者)、(4)BCG初回接種の徹底—直接接種導入に際し、接種率の低下を生じない等、全体的な結核対策の強化との関連が不可欠であることが明らかにされていた。

2. 平成16年10月18日付け厚生労働省健康局長通知健発第1018001号「結核予防法の一部を改正する法律等の施行について」及び平成17年1月2日付け同通知健発第0127005号「定期の予防接種の実施について」等でBCG個別接種が推進されることになり、いままで集団接種が原則であったBCG接種を個別接種に変更する自治体が増加した。ただし、都道府県別の個別接種への移行状況は偏りが大きく、ほとんどの自治体が個別接種に移行している都道府県と、

全く移行していない都道府県との差ははっきり出ている。予算、医師会協力、技術的問題、接種率の問題、自治体合併問題、他の予防接種との関連など複雑な問題が絡み合い、現時点で集団接種を経験している自体が多いが、2～3年後には全国の7割以上が個別接種に移行していくものと思われる。

3. 大阪府下10市におけるBCG直接接種事業に要した費用に関する研究において、これらの成績を総合すると、17年度4月～12月実績でみられた接種費用の顕微な増加は、各市における接種実施計画やその情報提供の違いによる可能性がある。来年度は、17年度実績を参考に綿密な実施計画を立案し宣伝活動を進めればより低額で効率的なBCG接種を行いうると思われる。

4. 西欧諸国と同様に、日本においても今後結核罹患率の減少が進むと全出生者を対象とする一律的BCG接種の対費用効果はさらに非対費用効果的となっていく。もちろん小児結核の重篤な場合の予後不良を考えると一律的BCG接種中断の判断には慎重を期すことは言うまでもないが、それ以前に国家的結核対策の枠組みの中で結核罹患のハイリスク集団の効果的な特定および把握が可能となりその結果選択的BCG接種が可能となれば、対費用効果の側面からみても十分な結果を期待することができると思われる。

5. 結核罹患率が低下しているため、今後結核対策の重点を感染・未発病者への積極的な化学予防へとシフトしていく必要がある。特に結核感染の危険性が高い結核病棟

を持つ病院職員は、早期に感染を見つけて化学予防を実施し、発病を極力阻止することが重要である。結核が発病し、入院患者へ感染を広げる危険性をなくすためである事は言うまでもない。しかしBCG接種を広範に実施してきた我が国で結核感染を正確に判定する方法がない点が問題であった。ツベルクリン反応を用いるとどのような基準でも、結核感染を過剰に判定することは専門家の常識である。これは少量の結核菌に常時曝露されている医療従事者では、感染に至らない場合でも、ブースター効果によりツベルクリン反応が増強されているためである。近年結核菌には存在するがBCGには存在しない抗原が開発され、それを用いてリンパ球を試験管内で刺激し産生されるIFN γ 量から、BCG免疫と関わりなく結核感染を判定する、QFT2Gキットが発売されその有用性が内外で報告されている。本研究は結核病棟を多数もつ病院での職員の結核感染の判定にQFT2Gが有用かどうか、ツベルクリン反応と比較するものである。計画は2年間で今回は中間報告となる。来年度再度QFT2Gとツベルクリン反応を実施して新たな感染者の発見への有用性を検討する。

今回の検討では、QFT2G陽性率は12%、一方ツベルクリン強陽性者は34%であり、一般人の結核感染推定率から予想した10-20%の範囲内であったのはQFT2Gであった。年齢が高いほどQFT2G陽性率は上昇したが、ツベルクリン反応の強さは30-40代にピークを持ち以後低下した。結核治療や化学予防歴があるとQFT2G陽性率は明らかに高かったが、ツベルクリン反応の強さには差がなかった。結核病棟をも

つ病院での勤務年数、また職種での検討でもQFT2Gがより正確に結核感染を判定していることは明らかであった。結核病棟を多数抱える当院職員の結核感染の判定は最も難しいものと考えられる。当院職員においてQFT2Gの有用性が明らかになれば、今後同法の結果を我が国でのゴールドスタンダードとして用いることが可能となるであろう。

6. 今回の事例での元患者の感染危険度指数 (Gaffky号数×咳の持続期間 (月)) は、 $2 \times 2 = 4$ であり、10以上が最重要とされているので、感染源としての危険度はあまり大きなものではない。このような場合、定期外検診において接触者に対してツベルクリン反応を行いその発赤径の分布をみても、大きな集団感染事例でみられるような二峰性の分布を示さないことが多いので、どこまでが感染者であるかを決定することが困難である。QFT-2Gはこのような事例に対しても感染者を適切に検出して化学予防の対象とすることができると考えられた。

E. 結論

(1) ハイリスク集団・デインジャーグループである当院の職員 260 名について QFT を用いた結核診断とツ反による結核診断を比較した。医師・看護師・検査技師の QFT 陽性率は 12%、事務・薬剤師の陽性率 0%であり、ツ反による診断では強反応、強陽性 (水疱) を示した結核感染 57%であった。ツ反による診断と比較し QFT が結核の感染を正確に反映している結果を得た。すなわち結核感染特異性の面及びINH予防投与による費用や副作用の費用等を考える

と費用対効果において QFT の方がツ反より優れていることが示された。(坂谷・鈴木・露口)

(2) ハイリスク集団の老人ホームの結核患者の接触者及び従業員56名にQFTを行った。QFT診断法は従来のツ反による感染陽性より少なく、QFTの有用性を明らかにした。この事例では結核感染危険度指数は小さく、接触者におけるツベルクリン反応発赤径の分布は二峰性を示さなかったためツベルクリン反応による感染者の推定は困難であったが、QFT-2Gを用いた検討では適切に予防内服適応者を決定することができたと考えられ、QFT-2Gの有用性が示唆された。さらにデインジャーグループの塾の先生が結核発症し、この結核接触者の小学生・中学生74名にQFT検査実施中。

(3) 日雇い労働者 (警備会社) 41名や多くの老人ホームでQFTを18年1月に施行した。さらに、老人ホーム23名、IT関連労働者37名、精肉加工業60名にQFTを施行した。

(4) 大阪府下10市において(1)保健所を介した定期健診で乳幼児は、BCG接種1日200人当たり 63万円の費用。(2)個人で健康診断やBCG接種を行うとBCGワクチン接種 1人当たり5千円の費用。(3)ツ反をせず、BCGワクチン接種のみを行うと(保健所を介した場合)半日で100人あたり35万円となる費用対効果を計算した。(1)群と(3)群の差すなわち1日、半日出動体制における費用差は認められなかった。(小倉・坂谷・矢野)

(5) BCGにおいて費用対効果の数学解析:
(a) 仮定としてBCGの予防効果を50%、効果持続期間を①15年と②10年、感染危険